

Imaging, 2010, 20(3): 192-194.

- [23] Karaarslan E, Arslan A. Diffusion weighted MR imaging in non-infarct lesions of the brain. Eur J Radiol, 2008, 65(3): 402-416.
- [24] Utsunomiya H. Diffusion MRI abnormalities in pediatric neurological disorders. Brain Dev, 2011, 33(3): 235-242.
- [25] Shen H, Tang Y, Huang L, et al. Applications of diffusion-weighted MRI in thoracic spinal cord injury without radiograph-

ic abnormality. Int Orthop, 2007, 31(3): 375-383.

- [26] Jalal BA, Roland B. Advanced Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging Techniques of the Human Spinal Cord [J]. Top Magn Reson Imaging, 2010, 21(6): 367-378.
- [27] Raul GN, Rafael F, Stephan EM, et al. Restricted Diffusion in Spinal Cord Infarction Demonstrated by Magnetic Resonance Line scan Diffusion Imaging. Stroke, 2012, 43: 532-535.

Fas/FasL 在神经系统疾病作用的研究进展

许静^{1,2} 综述 蒲传强¹ 审校

1. 解放军总医院神经内科,北京市 100853

2. 南开大学医学院,天津市 300071

摘 要: Fas/FasL 系统在介导细胞凋亡过程中起着重要的信号传递作用。在许多神经系统疾病中,凋亡在疾病的发生、发展中起重要作用,如在脑缺血、多发性硬化(MS)、阿尔茨海默病(AD)以及神经肌肉病中,均发现有 Fas/FasL 系统表达水平的变化,提示该系统可能参与了神经系统疾病的病理生理过程。

关键词: Fas/FasL; 脑缺血; 多发性硬化; 阿尔茨海默病; 特发性炎性肌病

细胞凋亡精确调控的失误可能导致人体多器官疾病,包括神经系统疾病。细胞过度凋亡会引起神经退行性疾病,如阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)。大量研究表明脑缺血、神经脱髓鞘病等也与细胞凋亡存在密切联系^[1,2]。特发性炎性肌病(idiopathic inflammatory myopathies, IIM)是一组与自身免疫有关的骨骼肌疾病,临床分为多发性肌炎(polymyositis, PM)、皮肌炎(dermatomyositis, DM)和包涵体肌炎(inclusion body myositis, IBM)3个亚型,自身免疫的异常是 IIM 发病的关键,而凋亡参与其中并发挥重要作用。

Fas 基因是凋亡信号基因,其基因产物 Fas 蛋白是一种细胞凋亡信号的受体。Fas 配体(Fas ligand, FasL)属肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)超家族。Fas/FasL 系统在细胞凋亡中起重要作用。近年来研究发现 Fas/FasL 系统与多种神经系统疾病的发病机制有密切关系,本文就其相关研究进展作一综述。

1 Fas/FasL 系统

Fas 为一种调节细胞凋亡的 I 型跨膜糖蛋白受体,广泛分布于多种组织和细胞中。Fas 基因是一种自杀基因,其分子结构包括 3 个部分,即胞外区、穿膜区及胞浆区。其中,胞浆区含 145 个氨基酸,其中一段 60~70 个氨基酸序列与肿瘤坏死因子受体 1(tumor necrosis factor receptor, TNFR1)胞浆区同源性近 50%,在传递凋亡信号中发挥关键性作用,故称为“死亡结构域”(death domain, DD)。FasL 为 II 型跨膜糖蛋白,属于 TNF 超家族成员^[3]。

Fas/FasL 途径是细胞凋亡中最主要的途径之一。FasL 与 Fas 结合后,首先诱导 Fas 形成能传递信号的活性形式,即 Fas 三聚体,通过 Fas 的 DD 将凋亡信号向下游传导。首先活化接头蛋白,即 Fas 分子相关蛋白(Fas associated death domain, FADD)。FADD 的 N 末端称为死亡效应器结构域(death effector domain, DED),该结构域负责将凋亡信号传

收稿日期:2013-01-10;修回日期:2013-04-02

作者简介:许静(1988-),女,硕士研究生,主要从事肌肉病、脑血管病的研究。

通讯作者:蒲传强(1958-),男,博士,主任医师,博士生导师,主要从事肌肉病、脑血管病的研究。E-mail: pucq30128@yahoo.com.cn。

递到一种胱冬酶 8 (procaspase-8), 这样由 Fas-FasL-FADD-procaspase-8 串联构成的复合物称为“凋亡酶体”。胱冬酶 (caspase) 被认为是凋亡效应器酶, “凋亡酶体”中由于胱冬酶原的聚集而导致自身的水解与活化形成有活性的胱冬酶 8 (caspase-8), 该酶的激活将引起 caspase 家族的一系列酶联反应, 其中 caspase-3 的激活最为关键, 它的激活可以引起 caspase-6、caspase-7 等的活化, 最终激活 DNA 降解酶, 降解 DNA 为特异性片段导致细胞凋亡的发生^[4]。Fas/Fas-L 系统是介导细胞凋亡的一对膜蛋白, 诸多资料显示, Fas/FasL 表达异常与机体许多疾病有关系密切, 包括神经系统疾病。

2 Fas/FasL 与中枢神经系统疾病

在多种神经系统疾病中存在细胞凋亡的异常, 而 Fas/FasL 系统在介导细胞凋亡过程中起着重要的信号传递作用。近年来大量研究发现 Fas/FasL 系统参与多种神经系统疾病的发生、发展。在肌萎缩侧索硬化中发现 Fas 表达升高^[5]。Di Carlo 等^[6]发现在中枢神经系统结核的患者 Fas 表达水平的升高。海人草酸可以引起中枢神经系统的兴奋性毒性, 而 Fas 在其中起重要作用^[7]。脑缺血是常见的中枢神经系统缺血缺氧性疾病, 研究表明 Fas 介导的细胞因子激活在缺血引起的脑组织损伤中起重要作用^[8, 9]。作为一类中枢神经系统的自身免疫性疾病, 多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 有多样的病理生理过程, 近年来有研究表明 Fas 参与其中^[10-12]。阿尔茨海默病是常见的中枢神经系统退行性病变, Fas 介导的细胞凋亡参与了 AD 的疾病过程^[13, 14]。由于脑缺血、MS、AD 发病率较高, 且严重影响人类生活质量、威胁人类健康, 因此我们就其与 Fas 的关系进行详细分析。

2.1 Fas 与脑缺血

炎症反应是缺血引起脑损伤的主要机制之一。Niu 等^[8]、Zhang 等^[9]在 FasL 突变型和野生型两组小鼠中建立局灶性脑缺血模型 (即大脑中动脉闭塞模型), 结果发现, 脑缺血模型组 FasL 表达比假手术组增加了 451.67%, 而在同样的脑缺血模型下, FasL 突变组小鼠与 FasL 野生型小鼠相比, FasL 表达降低了 62.7%。此外, 建立脑缺血模型后, FasL 突变组小鼠与 FasL 野生型组小鼠相比, 脑水肿、脑梗死灶显著减少; 神经综合能力评分显著提高; 缺血灶白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子- (tumour necrosis factor-, TNF-) 和干扰素- (in-

terferon-, IFN-) mRNA 表达降低, 脑组织和血清中 IL-1、TNF-水平也降低; 缺血半球小胶质细胞激活减低、梗死灶中性粒细胞浸润减低; CD8⁺ T 淋巴细胞浸润减低。这些结果表明 FasL 突变抑制了缺血引起的脑及外周免疫组织细胞因子的激活, 进而减轻了缺血引起的脑组织损伤。

2.2 Fas 与多发性硬化

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 是一种中枢神经系统的自身免疫性疾病, 其病理生理过程复杂多样, 包括炎症、脱髓鞘、轴突丧失以及髓鞘再生等。预兆性的标志物可以预测从临床孤立综合征到临床确诊的转换风险, 这对于确定 MS 的治疗方案有很大影响, 因此寻找敏感的生物标记物来评估 MS 病情、预测疾病进展十分必要。近年来一些研究表明, Fas/FasL 参与了 MS 的病理生理过程^[10-12]。Hagman 等^[11]还发现, 与正常健康者相比, MS 患者血中 sFas 表达上调, 而且, sFas 水平在原发进展型 MS 要高于复发缓解型 MS。此外, MS 病情严重的患者 sFas 水平高于病情稳定的患者, 这表明 sFas 水平高低可能与 MS 疾病严重程度相关, sFas 可能是通过促进自身免疫性 T 淋巴细胞存活, 进而引起神经损伤。因此, 提出 Fas 可以作为判断 MS 疾病进程的候选分子标志物。

2.3 Fas 与阿尔茨海默病

Fas、FasL 在阿尔茨海默病 (AD) 的脑组织和 β -淀粉样蛋白处理的离体神经元中均表达上调^[15]。此外, 还发现 FasL 在衰老斑、神经丝阳性表达的营养不良性神经轴突中表达显著增加, 提示 FasL 与 AD 脑组织中 caspase 激活和轴突凋亡密切相关。 β -淀粉样蛋白可以引起 Fas 和 FasL 正常表达的神经元损伤, 而在 Fas 或 FasL 去激活突变的神经元中, 这种 β -淀粉样蛋白引起的神经损伤明显减低, 这提示 Fas/FasL 系统可能参与 AD 一系列病理生理过程, 如神经元缺失、轴突变性等^[13, 14]。此外, Craig-Schapiro 等^[14]还提出 Fas、FasL 可以作为诊断 AD 和评估疾病预后的重要候选生物分子。在 AD 患者的脑组织及外周 T 淋巴细胞中发现 Fas mRNA 表达增加, AD 患者脑脊液中 Fas 水平显著增高, 这些都表明 Fas 在 AD 引起的神经变性中起重要作用^[15]。在凋亡过程中起重要作用的 Fas 可能与 AD 的病程发展密切相关, 它可能通过调控 AD 病程中的神经元凋亡以及神经元缺失进而参与 AD 的疾病进程^[15]。

3 Fas/FasL 与 IIM

3.1 PM、DM、IBM 主要的免疫机制

DM 以抗体介导的体液免疫为主,活化的 B 淋巴细胞和 $CD4^+$ T 淋巴细胞浸润血管周围区、肌束膜和肌外膜,肌纤维破坏呈束周分布或灶性坏死。PM 以细胞免疫为主,在 PM 的肌纤维中,可见大量 $CD8^+$ T 淋巴细胞,同时伴有巨噬细胞浸润肌内膜区域及包绕非坏死的肌纤维。IBM 与 PM 非常相似,表现为 $CD8^+$ T 淋巴细胞对 MHC-I 阳性非坏死纤维的自侵袭作用。

3.2 Fas/FasL 与肌纤维中的巨噬细胞

大量研究表明,巨噬细胞在 PM、IBM 的发生、发展及病理过程中起重要作用^[16, 17]。成肌细胞与巨噬细胞共培养时,发现巨噬细胞存活率显著降低,并出现染色质凝聚、DNA 断裂等细胞凋亡现象,而加入 FasL 抑制剂后这些现象减少甚至消失,这表明成肌细胞通过依赖 Fas/FasL 的途径诱导巨噬细胞凋亡^[18]。然而,巨噬细胞的存在并不会影响成肌细胞的存活,甚至反而可以刺激成肌细胞的增殖、存活^[19]。FasL 缺失引起显著的炎性细胞浸润及肌纤维坏死,表明 FasL 可能在调控巨噬细胞-成肌细胞相互作用中起重要作用^[18]。

3.3 Fas 与 T 淋巴细胞

记忆性 $CD8^+$ 细胞毒性 T 淋巴细胞侵袭非坏死肌纤维是 PM、IBM 主要的免疫机制,细胞毒性 T 淋巴细胞引起细胞溶解主要通过穿孔素依赖的途径或 Fas 依赖的途径实现^[20]。在 PM 和 IBM 中,侵入非坏死肌纤维的 $CD8^+$ 细胞毒性 T 淋巴细胞有大量的 Fas 表达^[21]。在 PM、IBM、DM 的炎性区域有大量的记忆 T 细胞表达^[22]。Fas 在维持免疫应答平衡中起重要的调节作用,即 Fas 介导的共刺激引起了免疫应答早期 T 细胞克隆增殖及发挥效应功能。在免疫应答晚期,Fas 介导的凋亡有助于消除长期活化的 T 细胞。

3.4 Fas/FasL 在 PM、DM、IBM 中的表达

有研究发现,在无炎性肌病的正常肌纤维中未检测到 Fas 表达^[21, 23]。在 PM、DM、IBM 的肌纤维中可以检测到 Fas 表达,其中在肌浆中 Fas 中等表达,在肌纤维膜上 Fas 高表达^[21]。De Bleeker 等^[21]还发现 IBM 肌纤维中 Fas 表达水平高于 PM。PM、IBM 中,Fas 在浸润的单核细胞和肌纤维膜表面均有表达^[23-25]。在 DM 中,一些血管周围的 $CD4^+$ T 淋巴细胞有大量的 Fas 表达^[21]。而 Fas 在大多数

$CD3^+$ T 淋巴细胞和 $CD68^+$ 单核/巨噬细胞中无表达或极少量表达^[21]。

Sandri 等^[18]发现培养的 C2C12 肌原细胞存在 FasL 表达。在 PM、DM、IBM 中,大量再生肌纤维有 FasL 弥漫表达^[21, 26]。在 PM、IBM 中,非坏死的肌纤维也弥漫表达 FasL^[21, 26]。FasL 还表达于 IBM 浸润肌纤维的单核细胞^[24, 25]。这表明 Fas/FasL 系统在 IBM 炎性反应和 T 细胞介导的肌细胞损伤中起重要作用^[25]。而在 PM、DM 患者中,FasL 主要表达在 $CD4^+$ T 淋巴细胞、部分 $CD8^+$ T 淋巴细胞以及有 Fas 表达的肌纤维周围的巨噬细胞^[23]。

Sugiura 等^[23]的研究发现,6 例 PM 患者中有 4 例可以检测到 FasL 表达,4 例 DM 患者中只有 1 例可以检测到 FasL 表达,在可以检测到 FasL 表达的患者中,他们的肌肉炎症程度要高于未检测到 FasL 表达的患者,提示 FasL 的表达可能依赖于炎症的程度,因此 FasL 可能与炎性肌病的病情进展及严重程度密切相关。FasL 阳性表达的单核细胞围绕 Fas 阳性表达的肌纤维,其中一些肌纤维发生凋亡,这表明 Fas/FasL 系统可能通过诱导肌纤维凋亡促进 IIM 的疾病发展,该系统表达的程度可能提示 IIM 的严重程度及病情进展情况^[23]。

3.5 Fas 与 Bcl-2

在无炎性肌病的正常肌纤维中未检测到 Bcl-2 表达,而在 PM、IBM、DM 中,Bcl-2 的表达不同程度的升高。不同于 Fas 表达于肌细胞浆、肌纤维表面,Bcl-2 只表达于肌细胞浆。而且,Bcl-2 不仅表达于肌纤维,在炎性细胞、毛细血管、大血管上也有 Bcl-2 的表达^[26]。Behrens 等^[26]还证实在 PM、IBM、DM 中,Fas 在炎性细胞和肌纤维中表达,并引起了细胞凋亡,而 Bcl-2 可以对抗 Fas 介导的细胞凋亡。Bcl-2 可以抑制 Fas 依赖的 T 细胞介导的细胞溶解,但不可以抑制穿孔素依赖的 T 细胞介导的细胞溶解。尽管 DM 不是 T 细胞介导的肌纤维损伤,但 Bcl-2 可能通过其他信号通路减低肌纤维凋亡。Sugiura 等^[23]发现 Fas/FasL 参与了 PM、DM 中肌细胞凋亡, $CD8^+$ T 细胞介导的细胞毒作用是主要的机制,此外, $CD4^+$ T 细胞也直接参与了肌细胞损伤。

综上所述,Fas/FasL 系统的表达水平在脑缺血、MS、AD、IIM 等多种神经系统疾病中均有不同程度的改变。随着对 Fas/FasL 系统与神经系统疾病关系研究的深入,今后可能通过 Fas/FasL 靶点

诊断、治疗神经系统疾病。

参 考 文 献

- [1] Zhang ZG, Sun X, Zhang QZ, et al. Neuroprotective effects of ultra-low-molecular-weight heparin on cerebral ischemia/reperfusion injury in rats; involvement of apoptosis, inflammatory reaction and energy metabolism. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(1): 1932-1939.
- [2] Minagar A, Maghzi AH, McGee JC, et al. Emerging roles of endothelial cells in multiple sclerosis pathophysiology and therapy. *Neurol Res*, 2012, 34(8): 738-745.
- [3] Preta G, Fadeel B. AIF and Scythe (Bat3) Regulate Phosphatidylserine Exposure and Macrophage Clearance of Cells Undergoing Fas (APO-1)-Mediated Apoptosis. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47328.
- [4] Snigdha S, Smith ED, Prieto GA, et al. Caspase-3 activation as a bifurcation point between plasticity and cell death. *Neurosci Bull*, 2012, 28(1): 14-24.
- [5] Ahn SW, Kim JE, Park KS, et al. The neuroprotective effect of the GSK-3 β inhibitor and influence on the extrinsic apoptosis in the ALS transgenic mice. *J Neurol Sci*, 2012, 320(1-2): 1-5.
- [6] Di Carlo P, Casuccio A, Romano A, et al. Lymphocyte apoptosis in children with central nervous system tuberculosis; a case control study. *BMC Pediatr*, 2011, 11: 108.
- [7] Wei XW, Yan H, Xu B, et al. Neuroprotection of co-activation of GABA receptors by preventing caspase-3 denitrosylation in KA-induced seizures. *Brain Res Bull*, 2012, 88(6): 617-623.
- [8] Niu FN, Zhang X, Hu XM, et al. Targeted mutation of Fas ligand gene attenuates brain inflammation in experimental stroke. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(1): 61-71.
- [9] Zhang L, Dong LY, Li YJ, et al. miR-21 represses FasL in microglia and protects against microglia-mediated neuronal cell death following hypoxia/ischemia. *Glia*, 2012, 60(12): 1888-1895.
- [10] Pender MP. Treating autoimmune demyelination by augmenting lymphocyte apoptosis in the central nervous system. *J Neuroimmunol*, 2007, 191(1-2): 26-38.
- [11] Hagman S, Raunio M, Rossi M, et al. Disease-associated inflammatory biomarker profiles in blood in different subtypes of multiple sclerosis; prospective clinical and MRI follow-up study. *J Neuroimmunol*, 2011, 234(1-2): 141-147.
- [12] Mohammadzadeh A, Pourfathollah AA, Sahraian MA, et al. Evaluation of apoptosis-related genes: Fas (CD94), FasL (CD178) and TRAIL polymorphisms in Iranian multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*, 2012, 312(1-2): 166-169.
- [13] Su JH, Anderson AJ, Cribbs DH, et al. Fas and Fas ligand are associated with neuritic degeneration in the AD brain and participate in beta-amyloid-induced neuronal death. *Neurobiol Dis*, 2003, 12(3): 182-193.
- [14] Craig-Schapiro R, Kuhn M, Xiong C, et al. Multiplexed immunoassay panel identifies novel CSF biomarkers for Alzheimer's disease diagnosis and prognosis. *PLoS One*, 2011, 6(4): e18850.
- [15] Erten-Lyons D, Jacobson A, Kramer P, et al. The FAS gene, brain volume, and disease progression in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 2010, 6(2): 118-124.
- [16] Zong M, Loell I, Lindroos E, et al. Effects of immunosuppressive treatment on interleukin-15 and interleukin-15 receptor alpha expression in muscle tissue of patients with polymyositis or dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*, 2012, 71(6): 1055-1063.
- [17] Reimann J, Schnell S, Schwartz S, et al. Macrophage migration inhibitory factor in normal human skeletal muscle and inflammatory myopathies. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2010, 69(6): 654-662.
- [18] Sandri M, Sandri C, Brun B, et al. Inhibition of fasL sustains phagocytic cells and delays myogenesis in regenerating muscle fibers. *J Leukoc Biol*, 2001, 69(3): 482-489.
- [19] Massimino ML, Rapizzi E, Cantini M, et al. ED2⁺ macrophages increase selectively myoblast proliferation in muscle cultures. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997, 235(3): 754-759.
- [20] Kagi D, Vignaux F, Ledermann B, et al. Fas and perforin pathways as major mechanisms of T cell-mediated cytotoxicity. *Science*, 1994, 265(5171): 528-530.
- [21] De Bleecker JL, Meire VI, Van Walleghem IE, et al. Immunolocalization of FAS and FAS ligand in inflammatory myopathies. *Acta Neuropathol*, 2001, 101(6): 572-578.
- [22] De Bleecker JL, Engel AG. Immunocytochemical study of CD45 T cell isoforms in inflammatory myopathies. *Am J Pathol*, 1995, 146(5): 1178-1187.
- [23] Sugiura T, Murakawa Y, Nagai A, et al. Fas and Fas ligand interaction induces apoptosis in inflammatory myopathies: CD4⁺ T cells cause muscle cell injury directly in polymyositis. *Arthritis Rheum*, 1999, 42(2): 291-298.
- [24] Fyhr IM, Oldfors A. Upregulation of Fas/Fas ligand in inclusion body myositis. *Ann Neurol*, 1998, 43(1): 127-130.
- [25] Nozawa K, Kayagaki N, Tokano Y, et al. Soluble Fas (APO-1, CD95) and soluble Fas ligand in rheumatic diseases. *Arthritis Rheum*, 1997, 40: 1126-1129.
- [26] Behrens L, Bender A, Johnson MA, et al. Cytotoxic mechanisms in inflammatory myopathies. Co-expression of Fas and protective Bcl-2 in muscle fibres and inflammatory cells. *Brain*, 1997, 120(Pt 6): 929-938.